



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГКНТ СССР

(19) SU (11) 1499883 A1

(51)5 С 07 D 239/26, A 61 K 31/505

Application Number: 10/631,029  
Filing Date: 07/29/2003  
First Named Inventor: Rajinder Singh  
Attorney Docket Number: 064311-1602  
Identifier: F5

БИБЛИОТЕКА

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

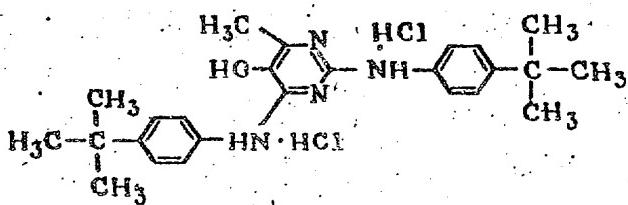
## К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

1

- (21) 4332538/04  
 (22) 24.11.87  
 (46) 23.10.91. Бюл. № 39  
 (71) Научно-исследовательский институт фармакологии АМН СССР  
 (72) М.М. Оленин, И.В. Чернякова, С.Б. Гашев, О.В. Екимова, В.Н. Жуков и Л.Д. Смирнов  
 (53) 547.853.7(088.8)  
 (56) Сюбаев Р.Д., Машковский М.Д., Шварц Г.Я., Покрышкин В.И. Сравнительная фармакологическая активность современных нестероидных противовоспалительных препаратов. – Хим.-фарм. журнал, 1986, № 1, с.33–39.

Авторское свидетельство СССР № 1370960, кл. С 07 D 239/24, 27.01.86.  
 (54) ДИХЛОРГИДРАТ 2,4-БИС-(*n*-ТРЕТ-БУТИЛАНИЛИНО)-5-ОКСИ-6-МЕТИЛПИРИМИДИНА, ОБЛАДАЮЩИЙ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Изобретение относится к новому химическому соединению – дихлоргидрату 2,4-бис-(*n*-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиридинина формулы



2

(57) Изобретение относится к гетероциклическим соединениям, в частности к дихлоргидрату 2,4-бис-(*n*-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиридинина, который обладает анальгетической и противовоспалительной активностью. Цель – выявление новых, более эффективных соединений указанного класса. Целевое соединение получают из *n*-трет-бутиланилина и 2,4-дихлор-5-ацетокси-6-метилпиридинина в кипящем ксилоле в присутствии карбоната натрия. Выход 76,9%, т.пл. 250–252°C, брутто фор-ла C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O. По анальгетическому эффекту полученное соединение приближается к морфину, по противовоспалительной активности превосходит эталонные препараты сравнения амидопирин, ибuprofen и индометацин и может найти применение в медицине в качестве высокоАктивного анальгетика смешанного типа действия. 6 табл.

которое может найти применение в медицине.

Цель изобретения – поиск в ряду амино-пиридининов нового соединения, обладающего более высокой анальгетической активностью.

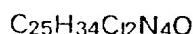
Сущность изобретения иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. Синтез дихлоргидрата 2,4-бис-(*n*-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиридинина.

(19) SU (11) 1499883 A1

К 4,5 ммоль 2,4-дихлор-5-ацетокси-6-метилпиримидина в 50 мл м-ксилола, содержащего 4 г карбоната натрия, при кипении реакционной смеси добавляют 13,5 ммоль п-трет-бутиланилина в течение 30 мин. Затем кипятят еще 3,5 ч охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают гексаном (3x50 мл). Фильтрат и промывную жидкость упаривают, остаток подвергают перегонке с водяным паром. Полученную суспензию фильтруют, осадок сушат, перекристаллизовывают из смеси бензола и гексана. Выход 76,9%, т.пл. 250–252°C.

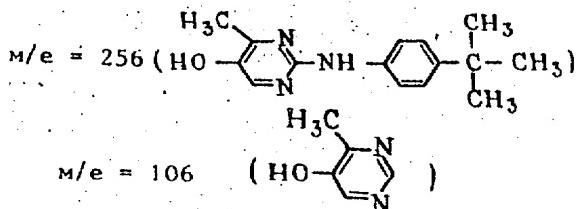
Вычислено, %: C 62,89; H 7,12; Cl 14,88; N 11,74. 15



Найдено, %: C 62,61; H 7,01; Cl 14,52; N 11,52. 20

Спектр ПМР (в диметилформамиде-Д<sub>6</sub>, на приборе Varian T-60 с рабочей частотой 60 МГц, внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан), δ-шкала, м.д.: 1,28 с и 1,32 с (18 Н, трет-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 2,40 с (3Н, -CH<sub>3</sub>), 8,16 м (8Н, ароматические).

Масс-спектр (на приборе Varian MAT-112, температура ионизированного источника 220°C, напряженность поля 70 эВ): 25



Пример 2. Фармакологическая активность дихлоргидрата 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиримидина.

Анальгетическая активность исследована с помощью трех методов:

1) на мышах с использованием тестов термического раздражения "tail flick" и "hot plate";

2) на мышах при химическом способе создания болевого раздражения в teste

"корчи" (введение внутрибрюшинно 3%-ного раствора уксусной кислоты);

3) на крысах с использованием теста механического болевого раздражения "Randall Selltto".

Противовоспалительная активность предлагаемого соединения исследована на крысах на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в подушечку задней лапы 0,1 мл 2,5%-ного раствора формалина.

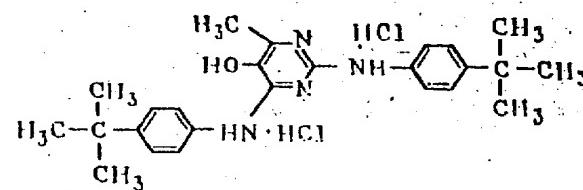
Острая токсичность и потенцирование эффекта тиопентала натрия определены на мышах по стандартным методикам.

Результаты исследований в сравнении с известными препаратами приведены в табл. 1–6.

Как видно из представленных результатов, предлагаемое соединение обладает очень высоким анальгетическим действием, приближающимся к действию морфина и превосходящим действие амидопирина, ибuproфена и индометацина. Противовоспалительная активность предлагаемого соединения находится на уровне действия ибuproфена и структурного аналога – 2-хлор-4-(1-фенил-2,3-диметилпиразолон-5-ил)-4-амино-6-метилпиримидина, но последний является слабым анальгетиком и уступает в этом отношении предлагаемому соединению приблизительно в 10 раз.

#### Формула изобретения

Дихлоргидрат 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиримидина формулы



40

45

50

обладающий анальгетической и противовоспалительной активностью.

Таблица 1

Аналгетическое действие дихлоргидрата 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпириимида в сравнении с действием морфина

| Соединение   | Доза, мг/кг | Аналгетический эффект от контроля |           |
|--|-------------|-----------------------------------|-----------|
|  |             | tail flick                        | hot plate |
| Дихлоргидрат 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпириимида | 14,8        | 259+++                            | 158+++    |
|  | 5,0         | 241+++                            | 131+++    |
|  | 0,5         | 169+++                            | 125+      |
|  | 0,05        | 137+++                            | 122+      |
| Морфин   | 3,0         | 207+++                            | 184+++    |
| Контроль   |             | 100                               | 100       |

Примечание. 1. Опыты проведены на белых мышах.

2. Представлены средние данные из 6 опытов, звездочками обозначены статистически значимые различия с контролем (+ при  $p < 0,05$ ; ++ при  $p < 0,01$ ; +++ при  $p < 0,001$ ).

Таблица 2

Влияние налоксона ("Н") на анальгетическое действие дихлоргидрата 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпириимида и морфина

| Соединение   | Доза, мг/кг | Аналгетический эффект от контроля |           |
|--|-------------|-----------------------------------|-----------|
|  |             | tail flick                        | hot plate |
| Дихлоргидрат 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпириимида       | 5,0         | 259+++                            | 158+++    |
| Дихлоргидрат 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпириимида с "Н" | 5,0         | 189+++                            | 121+      |
| Морфин   | 1,0         | -                                 | -         |
| Морфин с "Н"   | 3,0         | 207+++                            | 184+++    |
| Контроль   |             | 100                               | 100       |

Примечание. 1. Опыты проведены на белых мышах.

2. Представлены средние данные из 6 опытов, звездочками обозначены статистически значимые различия с контролем (+ при  $p < 0,05$ ; ++ при  $p < 0,01$ ; +++ при  $p < 0,001$ ).

Таблица 3

Противовоспалительная активность дихлоргидрата 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпириимида, ибупрофена, индометацина, амидопирина

| Соединение   | Доза, мг/кг | Уменьшение отека, % от контроля |           |
|--|-------------|---------------------------------|-----------|
|  |             | tail flick                      | hot plate |
| Дихлоргидрат 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпириимида | 15,0        | 44,4+++                         |           |
|  | 5,0         | 37,9+                           |           |
| Ибупроfen  | 80,0        | 35,4++                          |           |
| Индометацин  | 4,7         | 10,8++                          |           |
| Амидопирин   | 29,0        | 10,0++                          |           |
| Контроль   | -           | 0                               |           |

Примечание. 1. Опыты проведены на белых крысах, на пике формалинового отека.

2. Звездочками обозначены статистически значимые различия с контролем (+ при  $p < 0,05$ ; ++ при  $p < 0,01$ ; +++ при  $p < 0,001$ ).

Таблица 4

Сравнение анальгетических эффектов дихлоргидрата 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпириимида и амидопирина, ибупрофена, индометацина по тестам "корчи" и "Randall Selitto"

| Соединение   | Доза, мг/кг | Аналгетический эффект, % от контроля |                              |
|--|-------------|--------------------------------------|------------------------------|
|  |             | корчи <sup>1</sup>                   | Randall <sup>2</sup> Selitto |
| Дихлоргидрат 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпириимида | 10,0        | 17,5+++                              | -                            |
|  | 5,0         | 59,5++                               | 256,7++                      |
| Амидопирин   | 29,0        | 86,7++                               | 218,9++                      |
|  | 50,0        | 16,2                                 | -                            |
| Ибупроfen  | 50,0        | 63,8+                                | -                            |
|  | 10,0        | 79,1++                               | 118,2+                       |
| Индометацин  | 5,0         | 88,9+++                              | 202,6++                      |
|  | 10,0        | 38,8+++                              | -                            |
| Контроль   |             | 100                                  | 100                          |

Примечание. <sup>1</sup> Опыты проведены на белых мышах.

<sup>2</sup> Опыты проведены на белых крысах. Звездочками обозначены статистически значимые различия с контролем (+ при  $p < 0,05$ ; ++ при  $p < 0,01$ ; +++ при  $p < 0,001$ ).

Таблица 5

Острая токсичность и потенцирование действия тиопентала натрия дихлоргидрата 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиrimидина, морфина и амидопирина

| Соединение  | Острая токсичность $LD_{50}$ , мг/кг | Потенцирование действия тиопентала натрия, $ED_{50}$ , мг/кг |
|---|--------------------------------------|--|
| Дихлоргидрат 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиrimидина | 148,0±2,6                            | 65,8±1,4   |
| Морфин  | 345,0±6,5                            | 3,2±0,2  |
| Амидопирин  | 290,0±3,8                            | 32,6±0,8   |

Примечание. 1. Опыты проведены на белых мышах.

2. Представлены средние данные из 6 опытов со стандартной ошибкой средней.

Широта терапевтического действия дихлоргидрата 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиrimидина, амидопирина, ибупрофена, индометацина

| Соединение  | Острая токсичность $LD_{50}$ , мг/кг | Анальгетическая активность $ED_{50}$ , мг/кг | Терапевтический индекс $LD_{50}/ED_{50}$ |
|---|--------------------------------------|--|--|
| Дихлоргидрат 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиrimидина |                                      |  |  |
| Амидопирин  | 148,0±2,6                            | 5,8±0,3                                      | 25,1                                     |
| Ибупрофен   | 290,0±3,8                            | 37,2±1,5                                     | 7,8                                      |
| Индометацин   | 800,0±4,3                            | 96,5±2,2                                     | 8,3                                      |
|   | 47,0±5,5                             | 7,8±0,2                                      | 6,0                                      |

Примечание. 1. Представлены средние данные из 6 опытов со стандартной ошибкой средней.

2.  $ED_{50}$  определена с помощью теста "корчи".

Редактор Е.Хорина

Составитель В.Волкова

Техред М.Моргентал

Корректор В.Гирняк

Заказ 4595

Тираж

Подписьное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР  
113035. Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул.Гагарина, 101